Хромозомни болести, свързани със структурни аберации на автозомите. Микроделеционни синдроми.

**Синдроми с хромозомна нестабилност Aавтозомно рецесивни нарушения със повишен риск от малигнизация**

**Атаксия-телеангиектазия:** ранно детска атаксия, очно-кожна телангиектазия радиационна чувствителност предиспозиция към синусна и белодробна инфекция.

**Синдром на Блум** - децата са дребни със свето-чувствителен лицев обрив и намалени нива на IgA и IgM. Имат висока честота на соматични СХО.

**Анемия на Фанкони** - аномалии на горните крайници, увеличена пигментация и дефицит на всички видове кръвни клетки (pancytopenia).

**Ксеродерма пигментозум** - свето-чувствителен пигментен обрив и обикновено умират от кожен рак на слънце-изложените области преди 20 години.

**Cri-du-chat синдром: 46,XY,t(5;17)(p13.3;p13**

**Синоними:**

***Сat cry синдром***

***Монозомия 5p синдром***

* **Честота**

1 на 50,000 **живородени**

* **Смъртност**

75% умират през първите месеци след раждането

90% умират до навършването на 1 година като е възможна преживяемост до зряла възраст

* **Пол**

Засягнат е предимно женският пол

* Състоянието се диагностицира при раждането поради специфичните дисморфични белези и характерен плач, дължащ се на аномалии на ларинкса и мозъчна дисфункция

Лицев дисморфизъм

* Микроцефалия, кръгло лице
* Епикант, антимонголоиден наклон на очните цепки, хипертелоризъм
* Ретрогнатия

Клинични белези:

* Умствено изоставане
* Хипертонус
* Загрубяване на чертите
* Гръбначни деформации

**Етиология:**

* 80-85% от случаите са резултат от de novo възникнала делеция на 5p (15.3-15.2) – терминална делеция
* Загубата на малък регион от късото рамо на хромозомата 5p15.2 (cri-du-chat критичен регион) корелира с всички клинични белези на синдрома с изключение на котешкото мяукане, за което е отговорен участъкът 5p15.3 (contiguous gene syndromes)
* В 80% от случаите делецията е с бащин произход
* 10-15% от всички случаи възникват в резултат на неравна сегрегация в гаметите на родител, носител на балансирана транслокация

**Диагностика**

* Прометафазен анализ
* FISH може да докаже делецията посредством локус-специфични сонди за критичния регион

Синдром на Wolf Hirschhorn:

**Синоними:**

***Монозомия 4p синдром***

* Предимно засягане на женския пол
* Умсвено, двигателно и физическо изоставане
* Микроцефалия, проминираща глабела, кръгло лице, дефекти на скалпа
* Колобома, нистагъм, страбизъм, епикант
* Големи, щръкнали, ниско разположени ушни миди
* Високо небце, микрогнатия
* Сърдечни аномалии

**Микроделеционни синдроми** причинениот делеция на серия близкоразположени гени (т.нар. **contiguous gene syndromes)**

**Синдром Хромозомна делеция**

* Синдром на Prader-Willi 15q11-12
* Синдром на Angelman 15q11-12
* Аниридия/Тумор на Wilms 11p13
* Синдром на Miller-Dieker 17p13.3
* Велокардиофациален с-м 22q11
* Синдром на Langer-Giedion 8q24
* Синдром на Miller-Dieker 17p13.3
* синдром на Rubinstain-Taybi 16p13.3
* синдром на Smith-Magenis 17p11.2
* синдром на Williams 7q1

**Синдром на Prader-Willi:**

PWS е първото състояние, при което е описан феномена геномен импринтинг – експресия на гените според родителския произход. В региона 15q11-13 е идентифициран импринтинг център като генната експресия се регулира посредством метилиране на цитозиновите бази.

PWS е резултат от нарушение в бащиния 15q11.2-13 локус (ген SNRPN- small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N).

**два**

**гена в критичния регион на 15 хромозома**

Всеки един от тях е инактивиран чрез *импринтинг*: PW гена е инактивиран на получената от майката хромозома   
 AS гена е инактивиран на хромозомата с бащин произход

* Честота - 1 / 15 000
* Етиология - повечето случаи на PWS са спорадични
  + **70%** oт случаите на PWS възникват в резултат на делеция 15q11-13 на бащината хромозома 15
  + **28%** от случаите на PWS са резултат от майчина ***унипарентална дизомия***
  + в останалите случаи се касае за транслокация или друго структурно преустройство, засягащо 15 хромозома, или нарушение в контролиращия импринтинга регион.

FISH диагностика на делециите при PWS с помощта на локус-специфични сонди (в червено)

Майчината хромозома е метилирана и генът SNRPN е неактивен, докато на бащината хромозома генът се експресира

Фенотип:

* Хипотония
* Бадемовидни очи, страбизъм
* Умствено изоставане (леко до умерено)
* Хиперфагия, затлъстяване
* Нисък ръст, малки длани и ходила
* Хипогонадизъм – малък пенис, крипорхизъм, хипопластични лабии и клитор
* Сколиоза, остеопороза

**Синдром на Angelman**

Синоними:

Синдром на “щастливата кукла”

**Клиничен фенотип:**

* Тежко умствено изоставане (100%)
* Нарушена моторика
* Пристъпи на немотивиран смях
* Липса на реч
* Моторна дисфункция
* Хипопигментация, светла кожа и руса коса (65%)
* Прогнатия, редки зъби, голяма уста с протрузия на езика
* Честота – 1 / 20 000
* Етиология - повечето случаи на АS са спорадични
  + **75%** oт случаите на АS възникват в резултат на делеция в 15q11-13 на майчинатата хромозома 15
  + **2 - 3%** от случаите на АS са резултат от бащина ***унипарентална дизомия***
  + в останалите случаи се касае за транслокация или друго структурно преустройство, засягащо 15 хромозома, нарушение в контролиращия импринтинга регион (5%) или мутации в UBE3A гена

Синдром на Smith-Magennis:

* Честота – 1 / 25 000
* Етиология – микроделеция 17q11.2
* Фенотип – затлъстяване, нисък ръст, загуба на слуха, сколиоза, сърдечни и бъбречни аномалии, колобома/атрофия на ириса, умствено изоставане, агресивно поведение, склонност към самонараняванe

Синдром на Di Georgi:

* Честота – 1/4000 живородени
* Eтиология – микроделеция 22q11
* Лицев дисморфизъм – хипертелоризъм, ниско разположени ушни миди, микрогнатия
* Тимусна аплазия и Т-клетъчен имунен дефицит
* Хиперпаратиреодизъм
* Сърдечни аномалии, бъбречна агенезия
* Полидактилия
* Умствено изоставане, изоставане в развитието
* Сърдечно съдова система (49%)
* Изоставане в развитието (16%)
* Поведенчески нарушения (7%)
* Психични разстройства (3%)
* Умствено изоставане (2%)

Делецията на гени при синдромът на Di Georgi може да визуализира с помощта на FISH.

WAGR – синдром:

* Етиология – микроделеция 11p13